

NFKBIA deletion in glioblastomas

Bredel M, Scholtens DM, Yadav AK, Alvarez AA, Renfrow JJ, Chandler JP, Yu IL, Carro MS, Dai F, Tagge MJ, Ferrarese R, Bredel C, Phillips HS, Lukac PJ, Robe PA, Weyerbrock A, Vogel H, Dubner S, Mobley B, He X, Scheck AC, Sikic BI, Aldape KD, Chakravarti A, Harsh GR 4th

N Engl J Med 364 : 627-637, 2011

EGFR (epidermal growth factor receptor) 経路の活動亢進は、膠芽腫の発生・増殖に重要な役割を果たしており、実際、EGFR の増幅や異常な活性化は、半数近くの症例で認められている。しかし、一方で、その増幅や変異を認めない症例も多数ある。本論文では、EGFR 経路の下流にある転写因子 NF- κ B (nuclear factor of κ -light polypeptide gene enhancer in B-cells) の活性化を抑制する NFKBIA (NF- κ B inhibitor- α) 遺伝子の欠失が、別の EGFR 経路亢進の原因となり得るかを検討している。219 例の膠芽腫症例のうち、53 例 (24.2%) に NFKBIA 遺伝子欠失を認めた。しかし、NFKBIA 遺伝子の変異は、調べた限りでは 1 例も認めなかった。近年がんゲノムアトラスの解析結果をもとに報告されている膠芽腫の subtype に当てはめてみると、NFKBIA

遺伝子欠失は nonclassical type に多く、一方、EGFR 遺伝子増幅は classical type に多く認めた。NFKBIA 遺伝子欠失と EGFR 遺伝子増幅を両方認めるものはほとんどなく、これらは mutual exclusive な関係といえる。次に、NFKBIA 遺伝子欠失を認める膠芽腫の細胞株に、NFKBIA 遺伝子導入を行ったところ、腫瘍細胞の生存率が減少し、temozolomide に感受性を示すようになった。EGFR 遺伝子増幅を認める細胞に、NFKBIA 遺伝子導入を行ったところ、やはり同様の結果となった。最後に、予後について調べたところ、NFKBIA 遺伝子欠失を認めた症例、EGFR 遺伝子増幅を認めた症例、2 つとも認めない症例の平均生存期間は、それぞれ 46 週、53 週、67 週であった。NFKBIA 遺伝子欠失を認めた症例は、EGFR 遺伝子増幅を認めた症例と同様、予後が不良であることがわかった。以上の結果より、NFKBIA 遺伝子欠失は、膠芽腫において、EGFR 遺伝子増幅に替わる、EGFR 経路活性化の要因であることが示された。

【コメント】 膠芽腫における NFKBIA 遺伝子欠失の割合・予後などを、大規模に初めて調べた論文である。これにより、NFKBIA 遺伝子欠失が、膠芽腫において、MGMT 遺伝子のメチル化とならぶ、主要な予後予測因子となる可能性があると同時に、今後は、NFKBIA 遺伝子機能を正常に戻す治療が、膠芽腫には有効である可能性も示された。

(高柳俊作 東京大学脳神経外科)

Dopamine agonist-resistant prolactinomas

Oh MC, Aghi MK

J Neurosurg 114 : 1369-1379, 2011

1980 年代以降、prolactinoma は脳腫瘍としては珍しく、薬物療法 (dopamine agonist ; bromocriptine, cabergoline) が治療の第一選択となっている。しかし、10% 弱の症例では dopamine agonist に対して不応性である。この review では、dopamine agonist 抵抗性の prolactinoma (DARPs) について文献的に渉猟し、その組織学的所見や治療内容について検討している。

DARPs の dopamine agonist への抵抗性の機序としては、D2 dopamine 受容体や NGFR, G α_{i2} subunit などの発現の減少などが挙げられている。また組織学的な特徴として、血管新生、核異型性、浸潤性、増殖能の上昇などが指摘されている。

DARPs に対する治療の選択として、まず手術 (transsphenoidal surgery) が挙げられるが、海綿静脈洞などへの浸潤

のため部分摘出にとどまったり、内分泌学的に改善が不十分であったりする頻度が高い。ガンマナイフなどの定位的放射線照射も行われているが、prolactinoma は他の機能性下垂体腺腫に比して放射線感受性が低い。

他の薬物療法の候補として 3 種類が提唱されている。まず somatostatin analog だが、培養細胞による *in vitro* での実験では内分泌能を制御できなかった。2 つめは estrogen receptor antagonist (tamoxifen, raloxifene) であり、治療成績も報告されているが、治癒を得られた症例はなく、おおむね反応も鈍かった。Temozolomide (TMZ) を用いた DARPs が 3 例報告されており、いずれも腫瘍は著明に縮小し、1 例は prolactin も正常化した。

【コメント】 Atypical prolactinoma に対する TMZ の効果については、より多くの症例に対し調査が望まれる。Murakami らが、当初は TMZ が著効しながら、pituitary carcinoma への悪性化の過程で抵抗性を獲得し MSH6 の欠失を認めた atypical prolactinoma の 1 例を報告しており (Neurosurgery, 2011)、興味深い。また浸潤性の腫瘍に対し、手術の摘出率向上と合併症率低下のため工夫を続けることも当然必要だろう。

(廣畑倫生 東京大学脳神経外科)